

Über Alkaloide aus *Rauwolfia semperflorens*
Schlechter und *Vinca minor L.*

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ANDREAS FURLLENMEIER
aus Lausen (Baselland)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.
1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0065

Über Alkaloide aus *Rauwolfia semperflorens*
Schlechter und *Vinca minor* L.

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ANDREAS FURLLENMEIER

aus Lausen (Baselland)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1954

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *E. Schlittler* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 4. Mai 1954.

Prof. Dr. *E. Baldinger*,
Dekan.

Herrn *Andreas Furlenmeier* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 4. Mai 1954 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 4. Mai 1954 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel

„*Über Alkaloide aus Apocynaceen*“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Organ.-Chem. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über Alkaloide aus *Rauwolfia semperflorens* Schlechter.

Da die Bearbeitung der *Rauwolfia*-Alkaloide seit längerer Zeit¹⁾ zu unserem Arbeitsgebiet gehört, haben wir uns bemüht, auch schwieriger zugängliche *Rauwolfia*-arten zu untersuchen. Durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. *M. G. Baumann*, Zürich, sind wir in den Besitz von ungefähr 7 kg Rinde von *Rauwolfia semperflorens* gekommen. Das Material wurde im August 1950 in Neu-Kaledonien an den drei folgenden Lokalitäten gesammelt: Mt. Dore (Herbar. *Baumann*, Nr. 5594), mittlere Poueta-Kouré und mittlere Dumbea, 50—100 Meter über Meer.

Aus *Rauwolfia semperflorens* Schlechter haben wir zwei farblose Alkaloide isoliert, die mit keinem bisher bekannten Alkaloid identisch zu sein scheinen. Das von uns Semperflorin benannte Hauptalkaloid $C_{21}H_{26}ON_2$, Zersetzungspunkt 295° , gibt wie Ajmalin (aus *Rauwolfia serpentina*) die typische Rotfärbung mit Salpetersäure.

Die Verbrennungen der papierchromatographisch einheitlichen Base gaben keine brauchbaren Analysenresultate, erst die Analyse des Hydrochlorids ermöglichte die Aufstellung obiger Bruttoformel. Das

¹⁾ Vgl. auch *D. Mukherji, R. Robinson & E. Schlittler*, Exper. **5**, 215 (1949).

UV.-Spektrum zeigt die typischen Maxima eines Indolinderivats. Das Alkaloid besitzt eine C-Methyl- und eine N-Methyl-, jedoch keine Methoxyl-Gruppe. Zur Festlegung der Natur der beiden Stickstoff-Funktionen reichte leider das Material nicht aus.

Aus den Mutterlaugen des Semperflorins wurde in sehr kleiner Ausbeute ein zweites Alkaloid vom Smp. 321° isoliert. Die Analyse der Base erlaubte es nicht, Schlüsse auf eine Bruttoformel zu ziehen,

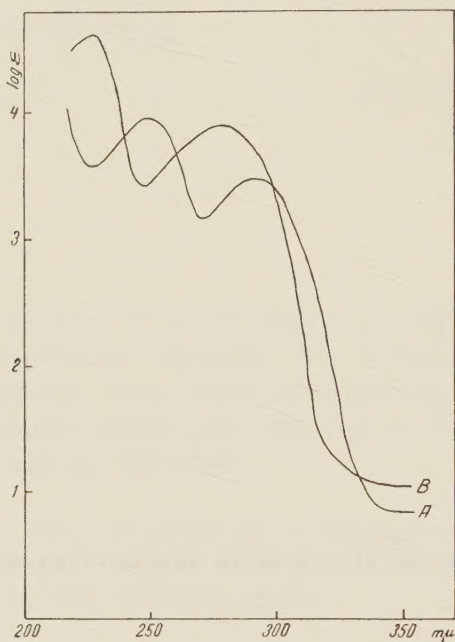


Fig. 1.

A: UV.-Spektrum von Semperflorin (Base)
B: UV.-Spektrum von Nebenalkaloid (Base).

und zur Darstellung und Reinigung eines Hydrochlorids reichte das Material nicht aus. Im Gegensatz zum Semperflorin zeigte dieses zweite Alkaloid ein typisches Indolspektrum; die Salpetersäurereaktion war ebenfalls rot.

Das IR.-Spektrum des Semperflorin-hydrochlorids zeigt bei $3,08 \mu$ eine Bande, welche auf eine $-\text{NH}-$ oder $-\text{OH}-$ Gruppe deutet. In Übereinstimmung mit dem UV.-Spektrum kann diese Bande dem Indolin-NH zugeordnet werden. Bei der Bande bei $4,02 \mu$ handelt es sich um eine Hydrochlorid-Bande. Eine Äthergruppierung $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ wird durch die intensive $9,28 \mu$ -Bande wahrscheinlich gemacht. Das Vorliegen einer Ester-, Keto- oder Aldehyd-Gruppe kann auf Grund des Spektrums ausgeschlossen werden.

Das IR.-Spektrum des Nebenalkaloids zeigt zwei Banden bei 3,17 bzw. 3,27 μ , welche auf das Vorhandensein einer NH- und einer OH-Gruppe deuten. In Übereinstimmung mit dem UV.-Spektrum dürfte es sich bei der NH-Bande um die Bande des Indol-NH handeln.

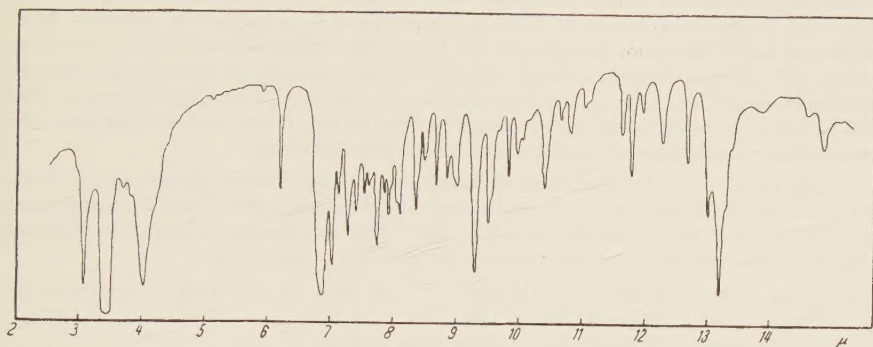


Fig. 2.

IR.-Spektrum von Semperflorin (Hydrochlorid) (in Nujol).

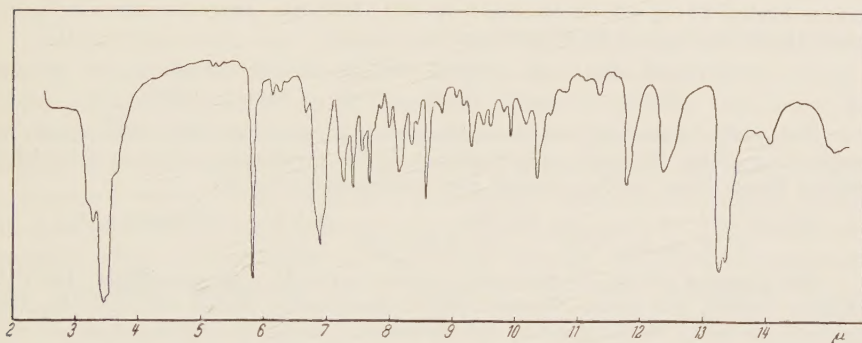


Fig. 3.

IR.-Spektrum von Nebenalkaloid (Base) (in Nujol).

Ob die OH-Bande durch Kristallwasser oder durch eine alkoholische Hydroxylgruppe verursacht wird, kann nicht entschieden werden. Die intensive Bande bei 5,82 μ macht eine Estergruppierung (wahrscheinlich konjugiert) oder eine aliphatische Keto- oder Aldehydgruppe wahrscheinlich.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert, Fehlergrenze bis $250^{\circ} = \pm 2^{\circ}$, über $250^{\circ} = \pm 3^{\circ}$.

7 kg Rinde von *Rauwolfia semperflorens* wurden mit 45 l Methanol perkoliert. Das Perkolat wurde im Vakuum auf 5 l eingedampft, vom ausgefallenen Chlorophyll abfiltriert und dann zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des Chlorophylls dreimal mit je 500 cm³ Petroläther im Soxhlet extrahiert. Der ungelöste Rückstand von 580 g wurde zweimal mit 750 cm³ Wasser ausgeknetet. Der durch Zentrifugieren vom

festen Material abgetrennte Extrakt stellte eine dunkelbraune, wässrige Lösung mit sehr starker *Mayer*-Reaktion dar. 1250 cm³ Extrakt wurden mit 10 cm³ konz. Ammoniak alkalisch gemacht und dann gründlich mit einem Gemisch von Äther + 10% Methanol ausgeschüttelt. Den vereinigten Ätherextrakten wurden die Alkaloide mit kleinen Portionen 2-n. Salzsäure entzogen; anschliessend wurden die Basen aus der salzsauren Lösung mit Ammoniak wieder freigelegt und in Äther + 10% Methanol aufgenommen. Diese mit Pottasche getrocknete Lösung hinterliess 4,67 g hellgelben Schaum. Dieser wurde mit 8 cm³ Methanol übergossen. Im Laufe von 3 Tagen kristallisierten aus dieser Lösung 0,3 g Semperflorin in weissen Nadeln. Die Mutterlauge, im Vakuum zur Trockene verdampft, hinterliess 3,9 g gelben Schaum, der mit abs. Aceton ausgekocht wurde. Nach dem Erkalten verblieben 150 mg acetun unlösliches Material, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 323° schmolz (zweites Alkaloid).

Semperflorin. Die Base ist in Methanol ziemlich gut löslich, weniger gut in Benzol und Äthanol. Wiederholtes Umkristallisieren aus Äthanol lieferte eine Spitzenfraktion von 150 mg mit dem Zersetzungspunkt 295°. Für die Analyse wurde die Substanz 6 Std. bei Zimmertemperatur bei 0,02 mm Hg über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₁ H ₂₆ ON ₂	Ber. C 78,26	H 8,07	N 8,69	N-CH ₃ 4,66	C-CH ₃ 4,66%
(322)	Gef. „ 77,59; 77,38	„ 7,92; 7,96	„ 8,25	„ 5,18	„ 4,63%
	Gef. „ 77,32; 77,02	„ 7,30; 7,49	„ 8,98		

Semperflorin-hydrochlorid: 30 mg Base wurden in wenig methanolischer Salzsäure gelöst und im Exsikkator bei schwachem Vakuum über Ätznatron zur Trockene gebracht. Das zurückbleibende Hydrochlorid wurde dreimal aus Methanol/Essigester umkristallisiert; es blieben 20 mg weisser Nadeln, Smp. 332–333°. Zur Analyse wurde das Hydrochlorid im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ ·HCl	Ber. C 70,27	H 7,58	N 7,81	Cl 9,88%
(358,5)	Gef. „ 70,13	„ 7,45	„ 8,08	„ 9,75%

Das zweite Alkaloid aus *Rauwolfia semperflorens*, vom Smp. 323°, wurde zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisiert. Unter Verrechnung der stets gefundenen geringen Menge Asche wurden folgende Analysenresultate erhalten:

Gef. C 77,14	H 7,39	N 8,51	C-Methyl 4,78%
„ 77,70; 75,58; 75,51	„ 7,53; 6,96; 7,00	„ 9,31%	

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor der *Ciba* ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer Modell DU und die IR.-Spektren auf einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen.

Zusammenfassung.

Aus *Rauwolfia semperflorens* wurden zwei neue Alkaloide isoliert. Semperflorin, das Hauptalkaloid, besitzt die Bruttoformel C₂₁H₂₆ON₂.

Vincamin, ein Alkaloid aus *Vinca minor* L. (Apocynaceae)

Über Alkaloide der verschiedenen *Vinca*-Spezies ist verhältnismässig wenig bekannt. *Greshoff*¹⁾ zeigte, dass die javanische *Vinca rosea* alkaloidhaltig ist, und *Cowley & Bennet*²⁾ stellten fest, dass die getrockneten Blätter dieser Pflanze 0,53—0,85 % Gesamtalkaloide enthalten, die mit Salpetersäure eine rote Farbreaktion ergeben. *Vinca herbacea* wurde von *Vintilesco & Ioanid*³⁾ untersucht; dabei wurde die Anwesenheit eines chemisch strychninähnlichen (?) Alkaloids festgestellt. Eine ausführliche Arbeit über *Vinca pubescens* stammt von *Orechhoff, Gurewitch & Norkina*⁴⁾, die die Alkaloide Vinin ($C_{19}H_{26}O_4N_2$) und Pubescin ($C_{20}H_{26}O_4N_2$) neben einem dritten, weniger gut definierten Alkaloid isolierten.

Vinca minor L., das Immergrün, ist eine bei uns häufig kultivierte Schattenpflanze, die recht oft auch wild wächst. Immergrün wurde früher gelegentlich in der Volksmedizin verwendet. So berichtet z. B. *Duchesne*⁵⁾, dass Extrakte dieser Pflanze schwach purgativ und diaphoretisch wirken. *Perrot*⁶⁾ erwähnt, dass Extrakte früher gelegentlich als Antilactagogum verwendet wurden, auch weist *Perrot* darauf hin, dass 1930 in seinem Laboratorium in Immergrünextrakten Spuren eines Alkaloids nachgewiesen werden konnten⁷⁾. Da die Bear-

1) *M. Greshoff*, B. **23**, 3544 (1890).

2) *R. C. Cowley & F. C. Bennett*, Chem. Abstr. **23**, 4531 (1929).

3) *J. Vintilesco & N. I. Ioanid*, Chem. Abstr. **27**, 1029 (1933).

4) *A. Orechhoff, H. Gurewitch & S. Norkina*, Arch. Pharm. **272**, 70 (1934).

5) *E. A. Duchesne*, Répertoire des Plantes Utiles, Paris 1836, p. 113.

6) *E. Perrot*, Matières Premières du Règne Végétal, Paris 1943/44, p. 1783.

7) Vgl. *Fr. Rutishauser*, C. r. **195**, 75 (1932).

beitung von Apocynaceenalkaloiden seit einiger Zeit zu unserem Arbeitsgebiet gehört, haben wir die wildwachsende *Vinca minor* (aus den Wäldern oberhalb Arlesheim, Basel-Land) extrahiert und dabei das Alkaloid Vincamin isoliert. Nach einem hier beschriebenen Verfahren wurden aus 20 kg getrockneten Vincablättern 90 g ölig-amorphe Rohbasen isoliert, aus denen leider nur 1,1 g kristallisiertes Vincamin gewonnen werden konnten. Vincamin ist mit keinem der von *Orechhoff*⁴⁾ isolierten Alkaloide identisch. Die Verbrennungen ergaben die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$, der Smp. liegt bei $232-233^\circ$, und die optische Drehung in Pyridin beträgt: $[\alpha]_D^{23} = +41^\circ \pm 4^\circ$. Die Base lässt sich bei $220-225^\circ$ und 12 mm Hg unzersetzt sublimieren. Vincamin gibt mit Salpetersäure keine rote Farbreaktion.

Die Darstellung der Salze bereitete erhebliche Schwierigkeiten. Es scheint, dass das Vincamin gegen Säure sehr empfindlich ist. Es gelang die Darstellung eines kristallisierten Hydrochlorids, doch ergab dessen Analyse keine einwandfreien Werte. Sulfat und Perchlorat kristallisierten überhaupt nicht, einzig das Pikrat ergab Analysenwerte, die mit der obigen Bruttoformel der freien Base übereinstimmten.

Die funktionellen Gruppen des Vincamins sind noch nicht restlos abgeklärt. Das Alkaloid besitzt eine Methoxygruppe (Carbomethoxygruppe) sowie ein aktives Wasserstoffatom, jedoch keine N-Methyl- oder C-Methyl-Gruppe. Mit Pyridin und Acetanhydrid lässt sich Vincamin nicht acetylieren; bei einer Selendehydrierung konnten bis jetzt keine krist. Abbauprodukte gefasst werden.

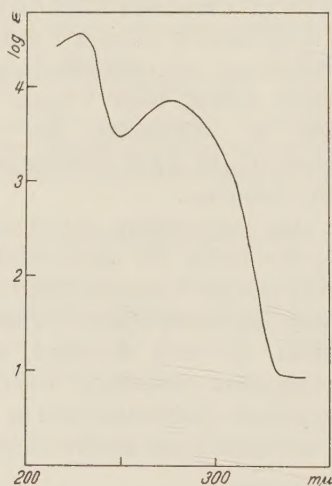


Fig. 1.
Vincamin: UV.-Spektrum.

Das UV.-Spektrum zeigt die typischen Maxima eines Indolalkaloids. Das IR.-Spektrum zeigt eine breite, der Nujolbande überlagerte Bande bei $3,2-3,75 \mu$. Dies spricht für eine stark assoziierte NH-

oder OH-Gruppe. Die intensive Bande bei $5,71\ \mu$ deutet auf einen gesättigten Ester. Die Bande bei $9,33\ \mu$ spricht für eine eventuell vorhandene >C-O-C< -Gruppierung.

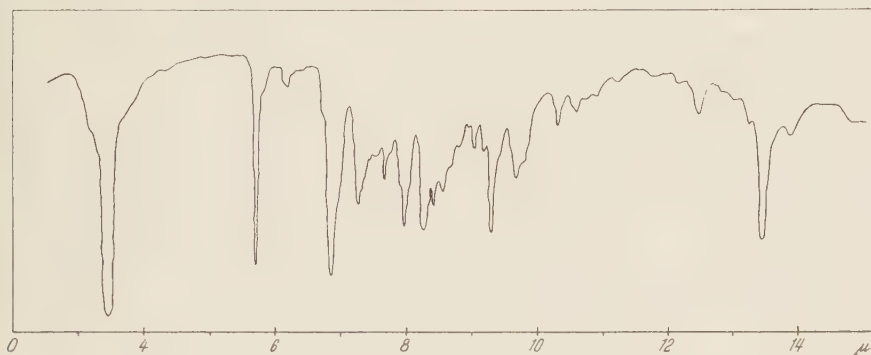


Fig. 2.
Vincamin: IR.-Spektrum.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und nicht korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Versuch A. 20 kg grüne Blätter, gesammelt im September 1952, wurden bei 50° getrocknet und dann zermahlen. Die dabei erhaltenen 6,6 kg Blattmehl wurden mit einer Mischung von 3 Teilen Eisessig, 27 Teilen Wasser und 70 Teilen Methanol erschöpfend perkoliert. Der dunkelbraune Extrakt wurde im Vakuum bei 40° bis zur völligen Entfernung des Methanols eingedampft und die Lösung dann vom ausgefallenen Chlorophyll abfiltriert. Hierauf wurde mit Natronlauge alkalisiert und die Basen mit Chloroform ausgeschüttelt. Die dabei entstandenen Emulsionen wurden durch Zentrifugieren geklärt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterblieben 29 g dunkelbrauner Schaum.

Diese Rohbasen wurden durch mehrmaliges Auskochen mit Äther in einen ätherlöslichen und einen ätherunlöslichen Teil getrennt. Dem Ätherextrakt wurden die Alkaloide durch Ausschütteln mit kleinen Portionen 2-n. Salzsäure entzogen, anschliessend wurden die Basen durch Alkalisieren wieder freigelegt und in Äther aufgenommen. Die mit Pottasche getrocknete Lösung hinterliess 11 g bräunlichen Schaum. Dieser wurde in Benzol gelöst und an 350 g Aluminiumoxyd (*Merck*, Aktivität 1) chromatographiert, wobei Fraktionen von $1000\ \text{cm}^3$ aufgefangen wurden.

Fraktion	Eluierungsmittel	Menge (g)	Rückstand
1	Benzol	0,7	} gelbliche, dickfl. Masse
2	Benzol	1,1	
3	Benzol	0,5	
4	Benzol-Äther 9:1 . . .	0,9	gelbbrauner Schaum
5	Benzol-Äther 1:1 . . .	1,3	rötlichbrauner Schaum
6	Äther	1,7	roter Schaum
7	Chloroform	1,9	brauner Schaum
8	Methanol	2,1	dunkelbrauner Schaum

Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wurden die Rückstände mit Methanol übergossen und über Nacht stehengelassen. Aus den ersten drei Fraktionen kristallisierte Vincamin in schönen, farblosen Platten. Die Kristalle wurden abgesaugt

und mit wenig Methanol gewaschen. Nach einmaligem Umkristallisieren schmolz Vincamin bei 231–232°; Gesamtausbeute 0,5 g.

Versuch B. 40 kg grünes Pflanzenmaterial wurden getrocknet und genau gleich extrahiert wie im Versuch A. Der ätherlösliche Anteil betrug hier 27 g, der ätherunlösliche Teil dagegen 34 g. Aus dem ätherlöslichen Teil konnten durch Chromatographieren nur 0,6 g kristallisiertes Vincamin erhalten werden. Vielleicht hängt dies damit zusammen, dass das Pflanzenmaterial für den Versuch B länger aufbewahrt wurde als für den Versuch A.

Die Kristallisationsmutterlaugen von A und B wurden mit den übrigen Rückständen des ätherlöslichen Teils vereinigt, durch Chromatographie an Aluminiumoxyd in verschiedene Fraktionen zerlegt und diese wieder einzeln chromatographiert. Obgleich alle Fraktionen sehr ausgeprägte Reaktionen mit Alkaloidreagentien gaben, gelang es nicht, weitere kristallisierte Fraktionen zu erhalten. Ebenso wenig führten Verteilungen zwischen verdünnter Essigsäure und Butanol zu einem Erfolg.

Die freie Vincaminbase ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Am besten löst sie sich in Pyridin. Für die Analyse wurde sie wiederholt aus Methanol bis zum konstanten Smp. von 232–233° umkristallisiert und dann 15 Std. bei 60° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 71,16	H 7,39	N 7,90%
	Gef. „ 71,01; 71,27	„ 7,50; 7,25	„ 7,90%
Ber. $O(CH_3)$ 4,24	H akt. 0,282%	Mol.-Gew. 354	
Gef. „ 4,33	„ „ 0,330%	„ 358; 338	

Vincaminpikrat: Nach mehreren Versuchen gelang die Darstellung eines schön kristallisierten Pikrates vom Smp. 220–225°. 80 mg Vincaminbase wurden in Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von Pikrinsäure versetzt. Nach sorgfältigem Einengen kristallisierten 63 mg Vincaminpikrat aus. Dieses wurde aus 80-proz. Methanol + 10% Aceton fünfmal umkristallisiert und für die Analyse bei Zimmertemperatur und 0,02 mm Hg über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

$C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 55,60	H 4,97	N 12,00%
	Gef. „ 55,71; 55,68	„ 5,03; 5,10	„ 12,13%

Vincaminhydrochlorid ist schwierig darzustellen, da sich das Vincamin beim Ansäuern der methanolischen Lösung mit verd. wässriger Salzsäure zersetzt. 50 mg Base wurden in Methanol gelöst und diese Lösung durch Zufügen von 0,5-n. Salzsäure auf pH 5 gebracht. Hierauf wurde im Exsikkator über Ätznatron eingedunstet. Der Rückstand wurde viermal aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es hinterblieben 17 mg vom Smp. 202–212°. Diese wurden 6 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl, \frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 63,07	H 7,06	N 7,01	Cl 8,87%
	Gef. „ 62,92	„ 7,28	„ 6,84	„ 7,85%

Acetylierungsversuch des Vincamins: 50 mg Base wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit einigen Tropfen Acetanhydrid versetzt und 30 Min. auf 90° erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum abgedampft, wobei ein krist. Produkt ausfiel. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmolzen die Kristalle bei 231°. Der Misch-Smp. mit Vincamin zeigte keine Depression; das Vincamin war also nicht acetyliert worden.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor der Ciba ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU und die IR-Spektren auf einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen.

Zusammenfassung.

Aus *Vinca minor* L. wurde das neue Alkaloid Vincamin, $C_{21}H_{26}O_3N_2$ isoliert. Nach seinem UV.-Spektrum handelt es sich um ein Indolalkaloid.

Curriculum vitae.

Am 7. April 1928 wurde ich, *Andreas Ernst Furlenmeier*, als Sohn des Ernst Furlenmeier, Bankangestellter, wohnhaft in Arlesheim, und der Gertrud, geb. Schreiber, in Arlesheim geboren. Ich bin schweizerischer Staatsangehöriger und Bürger von Lausen (Kanton Basel-land).

Nach dem Besuch der Primarschule in Arlesheim trat ich 1939 in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel ein, wo ich 1947 die Matura bestand. Nach einem halbjährigen Volontariat in der Sandoz AG., Basel, immatrikulierte ich mich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, wo ich 1951 das Diplom als Ingenieur-Chemiker erwarb. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel.

Vorlesungen und Übungen habe ich besucht bei den Herren Professoren Büchi, Burri, Cherbuliez, Ernst, Fierz, Guggenbühl, Guyer, Niggli, Parker, Pfluger, Plattner, Prelog, Ruegger, Ruzicka, Scherrer, Schlittler, Treadwell, Trümpler, Weiss und Wildi.

Im Sommer 1951 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Schlittler meine Dissertation über Alkaloide aus Apocynaceen.

Allen meinen Lehrern spreche ich meinen verbindlichen Dank aus. Ganz besonderen Dank bringe ich Herrn Prof. Dr. E. Schlittler für seine wertvollen Ratschläge und für sein reges Interesse an meiner Arbeit entgegen.

